



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

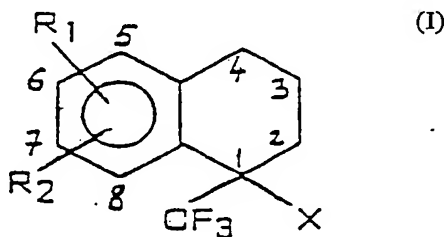
(51) Classification internationale des brevets ⁴ : C07C 21/24, 25/22, 35/52 C07C 43/225	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 89/ 04819 (43) Date de publication internationale: 1er juin 1989 (01.06.89)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR88/00576</p> <p>(22) Date de dépôt international: 24 novembre 1988 (24.11.88)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 87/16435</p> <p>(32) Date de priorité: 26 novembre 1987 (26.11.87)</p> <p>(33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABO- RATOIRES LUCIEN [FR/FR]; 3, rue des Ecoles, F- 92700 Colombes (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONNET-DEL- PON, Danièle [FR/FR]; 125, rue de la Réunion, F- 75020 Paris (FR). CAMBILLAU, Christian [FR/FR]; 26, boulevard du Plateau, Le Haut-Verduron, F-13015 Marseille (FR). CHARPENTIER-MORIZE, Miche- line [FR/FR]; 10, allée Diane-de-Poitiers, F-75019 Pa- ris (FR).</p>	<p>(74) Mandataire: CABINET SABATIER; 83, avenue Foch, F-75116 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet euro- péen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (bre- vet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifica- tions sont reçues.</i></p>	

31355 U.S.P.T.O.
10/758240

011684

(54) Title: DERIVATIVES OF TRIFLUOROMETHYL-1-TETRALINES, PREPARATION AND APPLICATION THEREOF FOR THE SYNTHESIS OF COMPOUNDS HAVING THERAPEUTIC PROPERTIES

(54) Titre: DERIVES DE TRIFLUOROMÉTHYL-1-TETRALINES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION POUR LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS PRÉSENTANT DES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES



(57) Abstract

Derivatives of trifluoromethyl-1-tetralines having the general formula (I), wherein X is a hydrogen atom, a halogen, a hydroxy group, an alkoxy group from C₁ to C₈ or an optionally substituted aromatic ring; R₁ is a hydrogen atom or a halogen, a hydroxy group, a C₁-C₈ alkoxy group optionally halogenated, occupying one of the positions (5, 6 or 7), or a methylene-dioxy group occupying the positions 5 and 6 or 6 and 7, and R₂ is a hydrogen or a halogen atom, a hydroxy group, a linear or branched C₁-C₈ alkyl group occupying one of the other positions 5, 6 or 7.

(57) Abrégé

Dérivés de trifluorométhyl-1-tétralines de formule générale (I) dans laquelle: X représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₈ ou un noyau aromatique éventuellement substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₈ éventuellement halogéné, occupant l'une des positions 5, 6 ou 7, ou encore un groupe méthylène-dioxy occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7, et R₂ représente un atome d'hydrogène ou halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₈, occupant l'une des autres positions 5, 6, ou 7.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

DERIVES DE TRIFLUOROMETHYL-1 TETRALINES,
LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION
POUR LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS PRESENTANT
DES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES

Domaine technique

La présente invention concerne des dérivés de trifluorométhyl-1 tétralines, leurs procédés de préparation et leur application pour la synthèse de composés présentant des propriétés thérapeutiques.

Technique antérieure

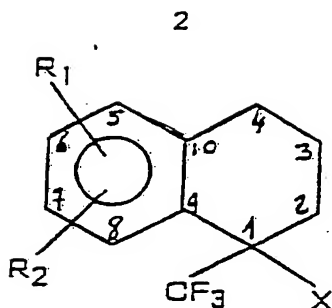
L'introduction d'un groupe trifluorométhyl sur un carbone aliphatique demeure une opération difficile à réaliser. Malgré les nombreux travaux entrepris, aucune technique satisfaisante de trifluorométhylation de cycle aliphatique n'a été trouvée jusqu'à ce jour.

Exposé de l'invention

La demanderesse a maintenant mis au point de nouvelles méthodes permettant la préparation de tétralines possédant un groupe trifluorométhyl sur un carbone alicyclique.

Les composés selon la présente invention sont notamment utiles comme composés de départ pour la synthèse d'aminotétralines trifluorométhylées présentant des propriétés thérapeutiques très intéressantes.

Ces dérivés de trifluorométhyl-1 tétralines selon l'invention répondent à la formule générale :



dans laquelle :






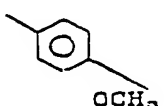
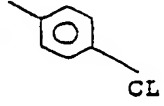
- X représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₆, ou un noyau aromatique éventuellement substitué;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄, éventuellement halogéné, occupant l'une des positions 5, 6 ou 7 ou encore un groupe méthylènedioxy occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄ éventuellement halogéné, occupant l'une des autres positions 5, 6 ou 7.

Parmi les composés de formule I définis ci-dessus une classe préférée de composés comprend les dérivés dans lesquels X représente un noyau aromatique, notamment phényl, naphtyl, ou thienyl, le noyau phényl étant préféré, pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogéno, hydroxy, alcoxy en C₁ à C₆ trifluorométhyl ou alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄ éventuellement halogéné.

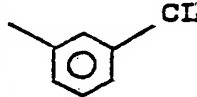
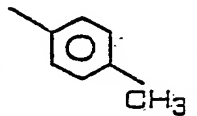
A titre d'halogène on préfère particulièrement le chlore ou le fluor.

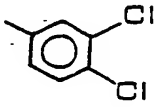
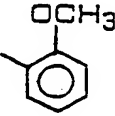
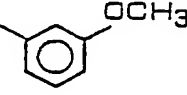
FEUILLE DE REMPLACEMENT

Lorsque les composés de formule I peuvent coexister sous forme d'isomères optiques, l'invention couvre toutes ces formes d'isomères y compris les racémiques et formes individuelles. A titre d'exemples non limitatifs de composés de formule I selon la présente invention, on peut citer les dérivés du tableau 1 suivant :

Composé n°	X	R ₁	R ₂
1		H	H
2		- CH ₃ en position 7	H
3		- OCH ₃ en position 7	H
4		- Cl en position 7	H
5		- Cl en position 6	H
6		H	H
7		H	H

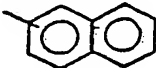
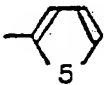
FEUILLE DE REMPLACEMENT

4			
Composé n°	X	R ₁	R ₂
=====			
8		H	H
9	H	H	H
10	H	- CH ₃ en position 7	H
11	- OH	H	H
12	- Cl	H	H
13		H	H
14	- Cl	CH ₃ en position 7	H
15	- Cl	- OCH ₃ en position 7	H
16	- Cl	- Cl en position 7	H

Composé n°	X	R ₁	R ₂
17	OH	- Cl-en position 7	H
18	- Cl	- Cl en position 6	H
19		H	H
20		H	H
21		H	H

FEUILLE DE REMPLACEMENT

6

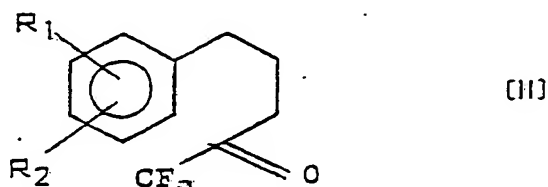
Composé n°	X	R ₁	R ₂
22		H	H
23		H	H

Présentation de la figure :

L'unique figure représente le schéma réactionnel général mis en oeuvre dans le cadre de la présente invention.

Description des modes de réalisation de l'invention :

Les composés de la présente invention peuvent être préparés par les divers procédés définis ci-après à partir des aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 connues de formule suivante :



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule I.

Les composés de formule I peuvent être préparés par réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire d'une cétone de formule II, dans un solvant en présence d'un acide de Lewis, le radical X pouvant provenir soit de l'acide de Lewis, soit du solvant.

A titre d'acide de Lewis on préfère particulièrement les acides de Lewis aluminiques et TiCl_4 , avec lesquels le rendement des réactions est meilleur.

Les composés de formule I dans laquelle X est différent d'un noyau aromatique peuvent être préparés en utilisant comme solvant les solvants inertes habituels d'une réaction de Friedel et Crafts, tel que CH_2Cl_2 .

Les composés de formule I, dans laquelle X représente un noyau aromatique éventuellement substitué peuvent être préparés par réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire d'une cétone de formule II dans un solvant qui est un hydrocarbure aromatique correspondant au radical X et en présence d'un acide de Lewis, AlCl_3 étant préféré.

L'étude du mécanisme de la cyclisation des cétones de formule II selon une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire a permis d'identifier le schéma réactionnel général de la figure 1. Les acides de Lewis permettent la cyclisation des cétones de formule II selon une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire, l'hydrocarbure aromatique utilisé comme solvant pouvant participer à la réaction en apportant le radical X pour obtenir les composés de formule I dans lequel X représente un noyau aromatique éventuellement substitué.

Le schéma réactionnel général montre que selon les conditions des réactions, des composés de formule V ou VI, notamment, peuvent être formés soit conjointement avec un composé de formule I, soit isolément.

Ainsi les dérivés du trifluorométhyl-1-dihydronaphtalène de formule V sont des produits intermédiaires bien intéres-

sants susceptibles d'être obtenus conjointement avec les composés de formule I dans laquelle X représente un halogène.

Les exemples ci-après, donnés à titre d'illustration des procédés de préparation de composés de formule I selon une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire d'une cétone de formule II, mettront en évidence d'autres avantages et modes de réalisation du présent procédé.

A. Préparation des Aryl-5-trifluoro-1,1,1 pentane-one-2 de formule 2 :

Protocole expérimental : une solution de bromure d'éthyl magnésium (0,2 mole) dans de l'éther anhydre (100 ml) est ajoutée goutte à goutte, sous azote, à une solution d'acide trifluoroacétique (0,2 mole) dans de l'éther anhydre, sous agitation à -5°C. Le mélange réactionnel est laissé à température de la pièce et produit le sel de bromure de magnésium de l'acide trifluoroacétique.

Une solution de l'aryl-3-bromo-1-propane choisi (0,15 mole) dans le l'éther anhydre (150 ml) est ajoutée goutte à goutte, sous agitation, à du magnésium dans de l'éther anhydre (10 ml) à un taux ajusté pour maintenir un reflux stable.

Après deux heures, on ajoute goutte à goutte, à la solution de Grignard obtenue, sous azote, une suspension de sel d'acide trifluoroacétique de -5°C. Après agitation d'une heure à température de la pièce et reflux d'une heure, le mélange est refroidi et hydrolysé par 100 ml d'acide chlorhydrique (10 %) ajouté goutte à goutte à 0°C. La couche aqueuse est extraite avec de l'éther. Les couches organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées (Mg So₄), concen-

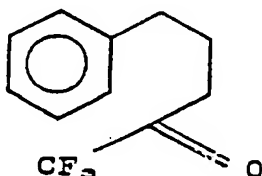
trées et distillées.

Les aryl-3-bromo-1-propane utilisés pour la préparation des aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 correspondants sont d'une manière générale disponibles dans le commerce.

Exemples :

1) Préparation du phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

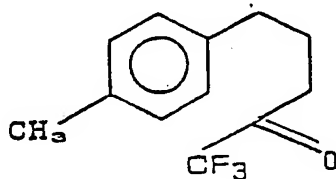
de formule II



selon le protocole expérimental en utilisant le phényl-3-bromo-1-propane; le rendement de la réaction est de 48%, la température d'ébullition est de 90°C sous une pression de 10 mmHg.

2) Préparation du paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

de formule II



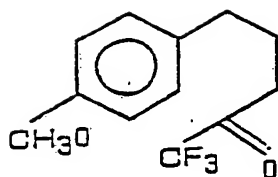
selon le protocole expérimental en utilisant le phénylparaméthyl-3-bromo-1-propane; le rendement de la réaction est de 45 % après purification par chromatographie (SiO₂, pentane/Et₂O 10%).

3) Préparation du paraméthoxyphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

FEUILLE DE REMPLACEMENT

10

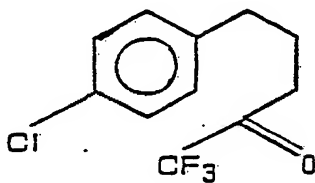
de formule II



selon le protocole expérimental en utilisant le phénylparamethoxy-3-bromo-1-propane; le rendement de la réaction est de 48% après purification par chromatographie (SiO_2 , pentane / Et_2O 10%), la température d'ébullition est de 82°C sous une pression de 0,5 mmHg.

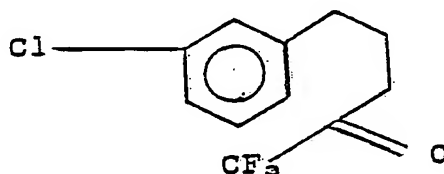
4) Préparation du parachlorophényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

de formule II



et du métachlorophényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2

de formule II



selon le protocole expérimental en utilisant le phénylparachloro-3-bromo-1-propane et le phénylmétachloro-3-bromo-1-propane. Toutefois, ces produits n'étant pas disponibles dans le commerce, il est nécessaire de les préparer préalablement à partir :

- du phénylparachloro-5-propanol, et
- du phénylmétachloro-5-propanol.

Préparation du chlorophényl-3-propanol (méta ou para) :

Une solution d'éther et de (méta ou para) chlorobenzyl magnésium chloride préparée à partir de 80 g (0,5 mole) de (méta ou para) -chlorobenzyl chloride et de 13 g (0,53 mmole) de magnésium dans 500 ml d'éther est refroidie dans un bain de glace, et un double excès d'éthylène oxyde dans 100 ml d'éther est ajouté à un taux modéré. De l'acide sulfurique dilué (10%) est ajouté et les couches sont séparées. La couche organique est lavée avec de l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée, puis l'huile est distillée. Pour le métachlorophényl-3-propanol, la température d'ébullition est de 115°C sous une pression de 0,4 mmHg. Le rendement de la réaction est de 63%.

Pour le parachlorophényl-3-propanol, la température d'ébullition est de 98°C sous une pression de 0,1 mmHg, le rendement de la réaction est de 56%.

Préparation du chlorophényl-3-bromo-1-propane (méta ou para):

Du tribromure de phosphore (27g, 0,1 mole) est ajouté à 34 g (0,2 mole) de chlorophényl-3-propanol (méta ou para) refroidi à 5°C. Amené à la température de la pièce, le mélange est porté à 100°C pendant une heure. Après refroidissement, de la glace est ajoutée et la couche organique est extraite avec du pentane. La couche organique est lavée jusqu'à neutralité et séchée sur du sulfate de magnésium. Le produit brut est filtré sur de l'alumine et la distillation de l'éluat fournit un produit pur avec un rendement de 65% (température d'ébullition 92°C sous une pression de 0,3 mmHg) pour le parachlorophényl-3-bromo-1-propane et avec un rendement

FEUILLE DE REMPLACEMENT

de 77% (température d'ébullition 75°C sous une pression de 0,1 mmHg) pour le métachlorophényl-3-bromo-1-pentane.

En utilisant le parachlorophényl-3-bromo-1-propane, on obtient le parachlorophényl-5-trifluoro-1-pentane-one-2 avec un rendement de 46% (la température d'ébullition étant de 86°C sous une pression de 0,3 mmHg).

En utilisant le métachlorophényl-3-bromo-1-propane on obtient le métachlorophényl-5-trifluoro-1-pentane-one-2 avec un rendement de 43% (la température d'ébullition étant de 72°C sous une pression de 0,2 mmHg).

B/ Cyclisation des Aryl-5-trifluoro-1,1,1 pentane-one-2 de formule II dans un solvant en présence d'un acide de Lewis:

Protocole expérimental : les réactions sont effectuées dans un solvant sec sous courant de gaz neutre tel que l'argon, avec un volume réactionnel initial ajusté pour disposer environ d'une solution 0.3 molaire en ketone de formule II.

La solution est refroidie à la température désirée et un équivalent d'acide de Lewis est ajouté goutte à goutte ou par petites quantités sous agitation. Lorsque les produits de départ ont disparu, le mélange est hydrolysé avec un volume égal d'eau. La couche organique est alors lavée deux fois avec de la saumure, séchée sur du $MgSO_4$ anhydre et concentrée par évaporation rotative. Le produit pur est ensuite purifié par chromatographie sur colonne (SiO_2 neutre, maille 70-230) en utilisant un éluant pentane/éther.

Exemples :

1) Cyclisation du phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2:

(R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène dans la formule II).

a) Avec SbF_5 dans CH_2Cl_2 :

A une solution de 432 mg (2 mmoles) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 8 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute à une température de 0°C 2 ml d'une solution 1 molaire de SbF_5 dans CH_2Cl_2 . Après trois heures, la solution est neutralisée avec NaHCO_3 , lavée avec de l'eau, séchée et évaporée, pour donner 195 mg (soit un rendement de 50%) d'un mélange des composés suivants :

- 33% d'un composé de formule V dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène;
- 35% d'un composé de formule I qui est le trifluorométhyl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4, (composé n° 9 du tableau 1);
- 32% d'un composé de formule VI dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène.

b) Avec AlCl_3 dans CH_2Cl_2 :

216 mg (1 mmole) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 3 ml de CH_2Cl_2 traités à une température de 20°C avec 133 mg (1 mmole) de AlCl_3 , pendant une durée de 1h30, donnent 164 mg (soit un rendement de 70 %) de trifluorométhyl-1-chloro-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 12 du tableau 1).

Si la réaction est maintenue pendant 5 heures, le même composé de formule I est obtenu mais avec un rendement de 60 %.

c) Avec AlCl_3 dans du benzène :

432 mg (2 mmoles) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 7 ml de benzène traités à une température de 5°C avec 266 mg (2 mmoles) de AlCl_3 , pendant une durée de 2 heures, donnent 300 mg, soit un rendement de 54 %, du composé n°1 du tableau 1. Si la réaction est maintenue pendant un court

instant, on obtient un mélange du composé n° 12 et du composé n° 1 du tableau 1.

d) Avec AlCl_3 dans du toluène :

432 mg (2 mmoles) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-2 dans 7 ml de toluène traités à une température de 5°C avec 266 mg (2 mmoles) de AlCl_3 pendant une durée de deux heures, donnent 348 mg (soit un rendement de 60 %) de trifluorométhyl-1,1,1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 13 du tableau 1).

e) Avec AlCl_3 dans le 1'anisole :

432 mg (2 mmoles) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 7 ml d'anisole traités à une température de 5°C avec 266 mg (2 mmoles) de AlCl_3 pendant une durée de deux heures donnent 459 mg (soit un rendement de 75 %) de trifluorométhyl-1-paraméthoxyphényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 6 du tableau 1).

f) Avec TiCl_4 dans CH_2Cl_2 :

540 mg (2,5 mmoles) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 7 ml de CH_2Cl_2 traités à une température de 0°C avec 475 mg (0,275 ml, 2,5 mmoles) de TiCl_4 pendant trois heures donnent 526 mg (soit un rendement de 90 %) du composé n° 12 du tableau 1.

La même réaction effectuée à 20°C pendant cinq heures donne 25 mg (soit un rendement de 5%) d'un composé de formule V dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène et 465 mg (soit un rendement de 80%) du composé n° 12 du tableau 1.

g) Avec TiCl_4 dans du benzène :

540 mg (2,5 mmoles) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-

2 dans 7 ml de benzène traités à une température de 5°C avec 475 mg (0,275 ml, 2,5 mmoles) de TiCl_4 pendant trois heures donnent avec un rendement de 55%, le composé n° 12 du tableau 1.

Quand la réaction est maintenue pendant une durée plus longue ou à une température supérieure, le même produit est obtenu.

h) Avec TiCl_4 dans CH_2Cl_2 à - 50°C :

540 mg (2,5 mmoles) de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 7 ml de CH_2Cl_2 traités à une température de - 50°C avec 475 mg (0,275 ml, 2,5 mmoles) de TiCl_4 pendant une durée de quarante huit heures, donnent 146 mg (soit un rendement de 25%) du composé n° 12 du tableau 1, 130 mg (soit un rendement de 24%) de la cétone de départ et 248 mg (soit un rendement de 46%) de trifluorométhyl-1-hydroxy-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 11 du tableau 1).

2) Cyclisation du phénylparaméthyl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

(R_1 représente un groupe méthyl en position para et R_2 représente un atome d'hydrogène dans la formule II).

1 g (4 mmoles) de phénylparaméthyl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 12 ml de CH_2Cl_2 traité à une température de 0°C avec 824 mg (0,477 ml, 4,34 mmoles) de TiCl_4 pendant une durée de trois heures donne 865 mg (soit un rendement de 80 %) de trifluorométhyl-1-chloro-1-méthyl-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 14 du tableau 1).

3) Cyclisation du paraméthoxyphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

(R_1 représente un groupe méthoxy en position para et R_2 re-

présente un atome d'hydrogène dans la formule II).

1 g (4,06 mmoles) de phénylparaméthoxy-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 12 ml de CH_2Cl_2 traité à une température de 0°C avec 824 mg (0,477 ml, 4,34 mmoles) de TiCl_4 pendant une durée de trois heures donne 860 mg (soit un rendement de 80%) de trifluorométhyl-1-chloro-1-méthoxy-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 15 du tableau 1).

4) Cyclisation du parachlorophényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

1 g (4 mmoles) de phénylparachloro-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 12 ml de CH_2Cl_2 traité à une température de 20°C avec 824 mg (0,477 ml, 4,34 mmoles) de TiCl_4 pendant une durée de vingt-quatre heures donne 160 mg (soit un rendement de 15%) de trifluorométhyl-1-chloro-1-chloro-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 16 du tableau 1), 400 mg (soit un rendement de 40 % de trifluorométhyl-1-hydroxy-1-chloro-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 17 du tableau 1).

5) Cyclisation du phénylmétachloro-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 :

500 mg (2 mmoles) de phénylmétachloro-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 dans 6 ml de CH_2Cl_2 traités à une température de 0°C avec 380 mg (0,22 ml, 2 mmoles) de TiCl_4 pendant trois heures donnent 430 mg (soit un rendement de 80 %) de trifluorométhyl-1-chloro-1-chloro-6-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 18 du tableau 1).

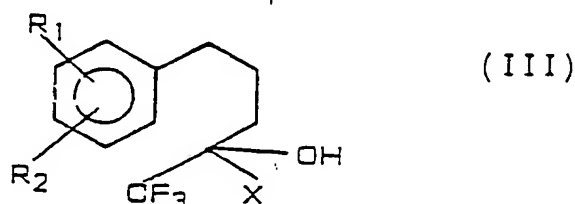
6) Formation du composé n° 1 du tableau 1 à partir du composé n° 12 du tableau 1 :

468 mg (2 mmoles) du composé n° 12 dans 7 ml de benzène

traités à une température de 5°C pendant une durée de deux heures avec 266 mg (2 mmoles) de AlCl_3 donnent 250 mg (soit un rendement de 45 %) du composé n° 1.

Solvolyse

Les composés de formule I dans laquelle X représente un noyau aromatique éventuellement substitué peuvent également être préparés par solvolyse d'un dérivé d'un aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule I et X représente un noyau aromatique éventuellement substitué.

Les dérivés des aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 (III) peuvent être préparés par des méthodes classiques d'addition d'organométalliques sur les dérivés des aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 (II) correspondantes (connues).

La réaction de solvolyse consiste à faire réagir en milieu acide un dérivé de formule III pour obtenir le composé de formule I correspondant.

Le milieu acide peut être constitué d'un acide protique tel que l'acide trifluoroacétique. La solvolyse d'un dérivé de formule III peut alors être effectuée dans un autoclave immergé dans un bain d'huile maintenu à une température comprise entre 120°C et 180°C et pendant une durée comprise entre soixante minutes et deux cent quarante minutes, pour obtenir le composé de formule I correspondant; ce dernier

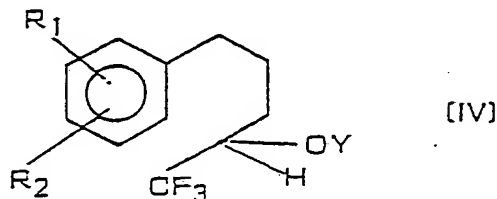
FEUILLE DE REMPLACEMENT

après évaporation de l'acide trifluoroacétique est extrait avec CH_2Cl_2 , lavé avec NaHCO_3 et de l'eau jusqu'à neutralité, séché sur MgSO_4 , évaporé et purifié par chromatographie (SiO_2 , pentane-éther : 10%).

Le milieu acide peut également être constitué d'un acide protique tel que l'acide sulfurique, dans un isolant, tel que l'acide trifluoroacétique, le dichlorométhane, le benzène ou le toluène. La solvolysé d'un dérivé de formule III peut alors être effectuée au reflux pendant une durée inférieure à douze heures, pour obtenir le composé de formule I correspondant, ce dérivé pouvant être isolé comme précédemment.

Le milieu acide peut encore être constitué d'un acide de Lewis, AlCl_3 étant préféré, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène. La solvolysé d'un dérivé de formule III peut alors être effectuée à température ambiante pendant une durée comprise entre deux heures et cinq heures, pour obtenir le composé de formule I correspondant, ce dernier pouvant être isolé comme précédemment.

Les composés de formule I dans laquelle X représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par solvolysé d'un dérivé d'un aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 protégé de formule IV



dans laquelle :

- R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule I et
 OY représente un groupe partant, notamment un groupe tosylo,

un groupe triflique, un groupe méthane sulfonique, le groupe triflique étant préféré.

La réaction de solvolysé consiste comme précédemment, à faire réagir en milieu acide un dérivé de formule IV pour obtenir le composé de formule I correspondant.

Le milieu acide est constitué ;

- d'un acide protique tel que l'acide trifluoroacétique et éventuellement de l'acide sulfurique. La solvolysé d'un dérivé de formule IV est effectuée dans un autoclave immergé dans un bain d'huile maintenu à une température comprise entre 120°C et 180°C pendant une durée comprise entre soixante minutes et deux cent quarante minutes pour obtenir le composé de formule I correspondant, ce dernier pouvant être isolé comme précédemment.

L'étude poussée du mécanisme de la réaction de solvolysé a montré que la formation d'un composé de formule I par ce procédé pouvait s'effectuer par cyclisation d'un carbocation hautement déstabilisé formé transitoirement à partir du dérivé de formule III correspondant (figure 1).

Dans le cas de la solvolysé d'un dérivé de formule IV, la cyclisation dépend de la nature et de la position de R_1 et R_2 et peut être interprétée comme un processus $k\Delta$ concerté, impliquant l'assistance nucléophile du groupe δ phényl.

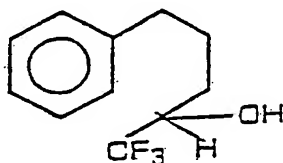
Ainsi, des rendements très faibles sont observés lorsque l'on effectue la solvolysé des dérivés de formule IV dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un halogène ou un groupe méthoxy; des rendements très satisfaisants sont atteints lorsque l'on effectue la solvolysé de dérivés de formule III dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène et R_1 re-

présente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyl occupant la position 7.

Les exemples ci-après sont donnés à titre d'illustration des procédés de préparation des composés de l'invention par solvolyse.

A) Préparation des dérivés des aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formules III et IV :

1) Préparation du phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :

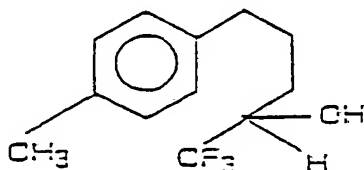


Une solution de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 (10 mmoles) dans de l'éther anhydre (20 ml) est ajoutée sous agitation à une suspension de LiAlH_4 (10 mmoles) dans de l'éther anhydre (20 ml).

Après deux heures à la température de la pièce, la réaction est hydrolysée dans de l'éther et de l'eau. La couche organique est extraite, lavée et séchée sur du sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et distillation, l'alcool pur est obtenu.

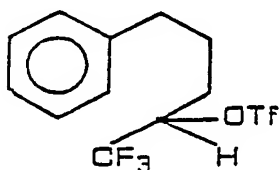
Le rendement de la réaction est de 80 %. La température d'ébullition est de 72°C sous 0,1 mmHg.

2) Préparation du paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :



Ce dérivé est obtenu selon le même protocole expérimental que dans l'exemple 1, mais l'on utilise comme cétone de départ la paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2. Le rendement de la réaction est de 95%.

3) Préparation du phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2 de formule IV :

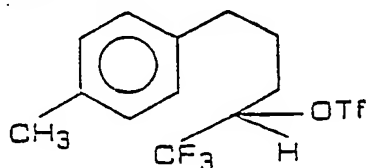


A 0°C, sous argon, on ajoute doucement à un mélange agité de pyridine (4 ml) et de CH₂Cl₂ (15 ml), tous deux filtrés sur alumine, à l'aide d'une seringue, successivement du triflique anhydre (3 mmoles) et du phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 (2 mmoles).

Le mélange réactionnel est agité pendant quatre heures à 0°C et versé sur de l'eau acidifiée (HCl 15%) et de la glace, puis extrait dans CH₂Cl₂, lavé jusqu'à neutralité et séché (Mg SO₄).

Après soustraction du solvant, le phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2 est obtenu. Le rendement de la réaction est de 95%. La température d'ébullition est de 92°C sous une pression de 12 mmHg.

4) Préparation du paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2 de formule IV :

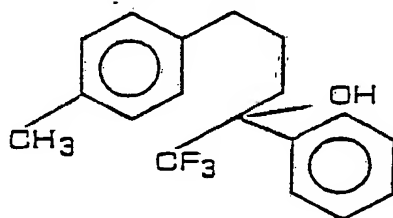


FEUILLE DE REMPLACEMENT

Ce dérivé est obtenu selon le même protocole expérimental que dans l'exemple 3, mais en utilisant comme alcool le paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2.

Le rendement de la réaction est de 73%.

5) Préparation du paraméthoxyphényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :

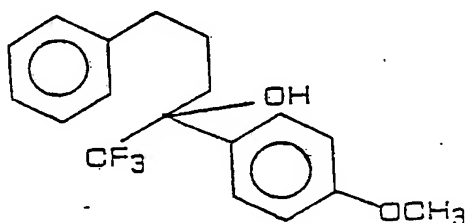


On ajoute sous atmosphère d'argon, un réactif de Grignard à la paraméthoxyphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 en utilisant comme solvant de l'éther anhydre. Le mélange réactionnel, après avoir été chauffé et mis au reflux pendant deux heures est refroidi et hydrolysé avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium.

Les techniques usuelles conduisent à l'alcool pur.

Le rendement de la réaction est de 87%, la température de fusion est de 56,3°C.

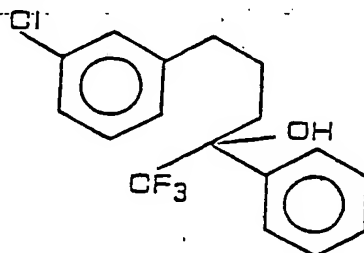
6) Préparation du phényl-5-paraméthoxyphényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :



Ce dérivé est obtenu à partir du paraméthoxyphénylmagnésium bromide et de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2. Le rendement de la réaction est de 90 % après purification par

flash chromatographie.

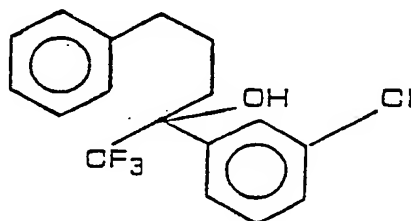
7) Préparation du métachlorophényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :



Ce dérivé est obtenu à partir du métachlorophényl-5-trifluorométhyl-1,1,1-pentane-one-2.

¹⁰Le rendement de la réaction est de 96% après purification par flash chromatographie.

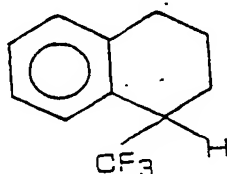
8) Préparation du phényl-5-métachlorophényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :



La purification par flash chromatographie conduit à l'alcool pur, le rendement de la réaction est de 62%.

B) Préparation des composés de formule I par solvolyse :

1) Préparation du trifluorométhyl-1-tétrahydronaphthalène-1,2,3,4 (composé n° 9 du tableau 1) de formule I :



La solvolyse est effectuée dans un autoclave immergé dans un bain d'huile maintenu à 140°C dans les proportions suivantes :

FEUILLE DE REMPLACEMENT

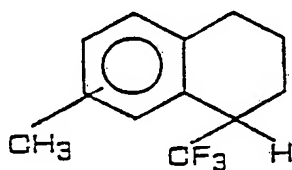
24

- 1 mmole de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2,
- 3 ml d'acide trifluoroacétique et 1 ml d'anhydride trifluoroacétique.

Après quarante-huit heures de réaction, l'acide trifluoroacétique est évaporé et le composé de formule I formé est extrait avec du CH_2Cl_2 , lavé avec du NaHCO_3 et de l'eau jusqu'à neutralité, puis séché sur MgSO_4 , évaporé et purifié par chromatographie (SiO_2 , pentane-éther :10%).

350 mg de phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2 sont transformés en 187 mg de trifluorométhyl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 ; soit un rendement de 93%.

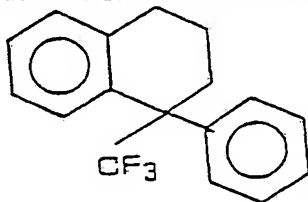
2) Préparation du trifluorométhyl-1-méthyl-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 10 du tableau 1) de formule I :



La solvolysse du paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2 est effectuée selon le même protocole expérimental que dans l'exemple 1 mais à une température de 160°C et pendant seize heures.

365 mg de paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2 sont transformés en 100 mg de trifluorométhyl-1-méthyl-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 ; soit un rendement de 51%.

3) Préparation du trifluorométhyl-1-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 1 du tableau 1) de formule I :



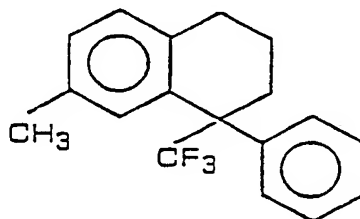
La solvolysse du trifluoro-1,1,1-diphényl-2,5-pentane-ol-2 est effectuée selon le même protocole expérimental que dans l'exemple 1 mais à 120°C et pendant quinze heures.

294 mg de trifluoro-1,1,1-diphényl-2,5-pentane-ol-2 sont transformés en 240 mg de trifluorométhyl-1-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4; soit un rendement de 87%.

4) Le trifluorométhyl-1-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 peut également être préparé par solvolysse au reflux selon le protocole expérimental suivant :

1,5 mmoles (294 mg) de trifluoro-1,1,1-diphényl-2,5-pentane-ol-2 et 25 ml d'une solution d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ molaire dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de trente minutes pour former après purification 285 mg de trifluorométhyl-1-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4; soit un rendement de 85%.

5) Préparation du trifluorométhyl-1-méthyl-7-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 2 du tableau 1) de formule I :

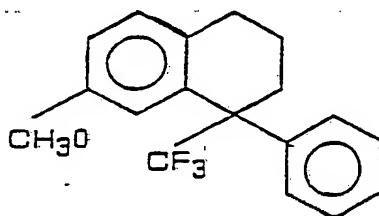


1,5 mmoles (294 mg) de paraméthylphényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 et 25 ml d'une solution d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ molaire dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de trente minutes pour former après purification 285 mg du composé n° 2 du tableau

FEUILLE DE REMPLACEMENT

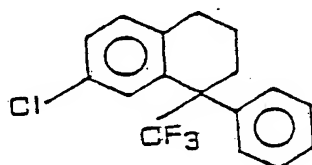
1; soit un rendement de 85%.

6) Préparation du trifluorométhyl-1-méthoxy-7-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 3 du tableau 1) de formule :



1,5 mmoles (325 mg) de paraméthoxyphényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 et 25 ml d'une solution d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ m dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de trente minutes pour former après purification 306 mg du composé n° 3 du tableau 1 ; soit un rendement de 95 %.

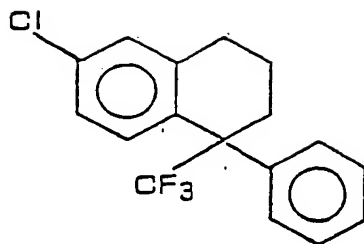
7) Préparation du trifluorométhyl-1-chloro-7-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 4 du tableau 1) de formule I :



1,5 mmoles (328 mg) de parachlorophényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 et 25 ml d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ molaire dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de trente minutes pour former 280 mg du composé n° 4 du tableau 1 ; soit un rendement de 90%.

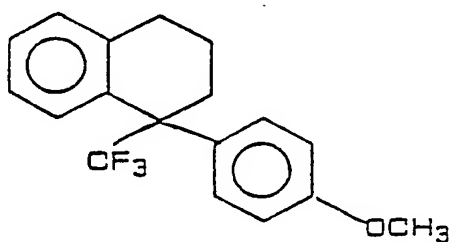
8) Préparation du trifluorométhyl-1-chloro-6-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 5 du tableau 1) de for-

27

mule I :

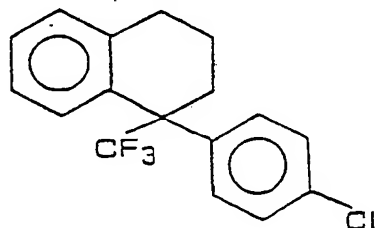
1,5 mmoles (328 mg) de métachlorophényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 et 25 ml d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ molaire dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de trente minutes pour former 280 mg du composé n° 5 du tableau 1; soit un rendement de 90%.

9) Préparation du trifluorométhyl-1-paraméthoxyphényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 6 du tableau 1) de formule I :



1,5 mmoles (325 mg) de phényl-5-paraméthoxyphényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 et 25 ml d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ molaire dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de cinq minutes pour former après purification 305 mg du composé n° 6 du tableau 1; soit un rendement de 95%.

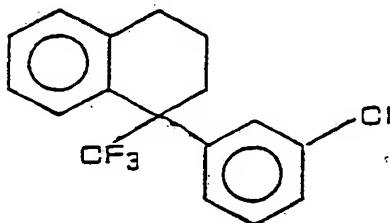
10) Préparation du trifluoro-1-parachlorophényl-1-tétrahydronaphtalène (composé n° 7 du tableau 1) de formule I :



FEUILLE DE REMPLACEMENT

1,5 mmoles (328 mg) de phényl-5-parachlorophényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 et 25 ml d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ molaire dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de trente minutes pour former après purification 263 mg du composé n° 7 du tableau 1 ; soit un rendement de 85 %.

11) Préparation du trifluorométhyl-1-métachlorophényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 8 du tableau 1) de formule I :



1,5 mmoles (330 mg) de phényl-5-parachlorophényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 et 25 ml d'acide sulfurique $2 \cdot 10^{-2}$ molaire dans de l'acide trifluoroacétique sont chauffés au reflux pendant une durée de deux heures pour former après purification 295 mg du composé n°8 du tableau 1 ; soit un rendement de 95%.

Les structures des composés des formules I, II, III, IV, V et VI préparés dans l'ensemble des exemples précédents peuvent être caractérisées par leurs données spectrales: masse spectrale et/ou RMN (Résonance Magnétique Nucléaire de ^1H , ^{19}F , ^{13}C).

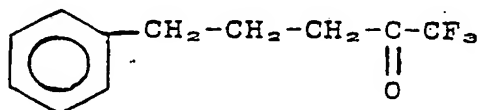
Pour les composés de formule I, la présence du groupe trifluorométhyl et la constante de couplage JCF qui en résulte est d'une grande utilité dans l'attribution du spectre du ^{13}C ; cette donnée vient s'ajouter aux informations obtenues par les techniques et règles de routine de résonance et

d'additivité. Le groupe CF_3 faisant fonction de marqueur interne permet de distinguer de manière certaine toutes les positions du ^{13}C dans les composés de formule I (sauf pour les carbones n° 9 et n° 10 que l'on peut distinguer en supposant que les substitutions sur les carbones n° 1 et n° 7 affectent le carbone n° 9).

Les spectres RMN sont enregistrés soit sur spectromètre VARIAN EM-360A (^1H et ^{19}F), soit sur un spectromètre CFT 20 (^{13}C) en utilisant CDCl_3 comme solvant et Me_4Si (^1H et ^{13}C) ou CFCl_3 (^{19}F) comme standard interne.

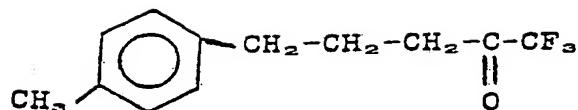
Les spectres infrarouges sont réalisés sur un spectrophotomètre infrarouge type Perkins-Elmer 1240.

Caractérisation du phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 de formule II :



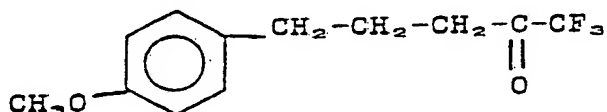
IR (CHCl_3)	: 1760 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); 1160 cm^{-1} ; 1140 cm^{-1}
MS m/e	: 216 (M^+); 147 (M^+CF_3); 136; 118; 104, 91
RMN ^1H	: 2,0 (m, 3, CH_3); 2,7 [m, 4, $(\text{CH}_2)_2$]; 7,2 (m, 5, ArH)
^{19}F	: -80
^{13}C	: 24,0; 34,6; 35,5 (3 x CH_2); 126,4; 128,5; 128,7 (ArCH); 141,0 (C aromatique quaternaire); 116,0 (q, J = 292 Hz , CF_3); 191,0 (q, J = 35 Hz , $\text{C}=\text{O}$)

Caractérisation du paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 de formule II :



RMN ^1H	:1,8 (t, $J=7 \text{ Hz}$, 2, CH_2); 2,1 (s, 3, CH_3); 2,5 [m, 4, $(\text{CH}_2)_2$]; 7 (s, 4, ArH)
^{19}F	: -80
^{13}C	: 21,0 (CH_3); 24,2; 34,2; 35,6 (3 x CH_2); 1160 (q, $J=292 \text{ Hz}$, CF_3); 128,5 : 129,4 (ArCH); 136,0; 138; (C aromatique quaternaire); 191,0 (q, $J=35 \text{ Hz}$, C=O)

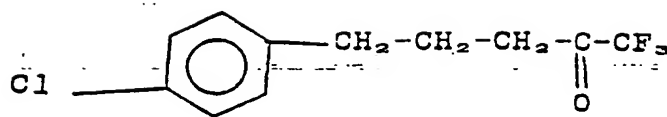
Caractérisation du paraméthoxyphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 de formule II :



RMN ^1H	:1,9 (m, 2, CH_2); 2,6 [m, 4, $(\text{CH}_2)_2$]; 3,7 (s, 3, OMe); 6,9 (q, $J=9 \text{ Hz}$, 4ArH)
^{19}F	: -80
^{13}C	: 24,2; 33,7; 35,6 (3 x CH_2); 55,2 (OCH_3); 122,0 (q, $J=286 \text{ Hz}$, CF_3); 114,0; 129,5 (ArCH); 133,0 (C aromatique quaternaire); 192,0 (q, $J=34 \text{ Hz}$, C=O)

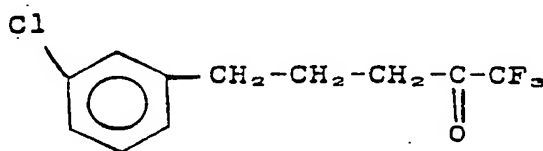
Caractérisation du parachlorophényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 de formule II :

FEUILLE DE REMPLACEMENT



RMN ^1H	: 2,0 (m, 2, CH_2); 2,6 [m, 4, $(\text{CH}_2)_2$]; 7,1 (m, 4, ArH)
^{19}F	: -80
^{13}C	: 24,0; 34,1; 35,6 (3 x CH_2); 116,0 (q, $\text{J}=292 \text{ Hz}$, CF_3); 129,0; 130,0 (ArCH); 132,3; 139,6 (C aromatique quaternaire); 191 (q, $\text{J}=35 \text{ Hz}$, C=O)

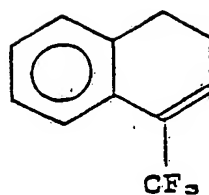
Caractérisation du métachlorophényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 de formule II :



RMN ^1H	: 1,8 (m, 2, CH_2); 2,4 [m, 4, $(\text{CH}_2)_2$]; 6,4 (m, 4, ArH)
^{19}F	: -80
^{13}C	: 24,0; 34,5; 35,7 (3 x CH_2); 116,0 (q, $\text{J}=292 \text{ Hz}$, CF_3); 126,8; 127,0; 128,8; 130,2 (ArCH); 134,6; 143,3 (C aromatique quaternaire); 191,0 (q, $\text{J}=35 \text{ Hz}$, C=O)

Caractérisation du trifluorométhyl-1-dihydronaphtalène de formule V :

FEUILLE DE REMPLACEMENT



RMN ^1H : 2,50 (bm, 4H, 2 x CH_2); 6,60 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7,13 (m, 4H, aromatique)

^{19}F : -64,3

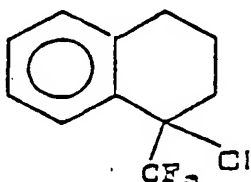
^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
123,2		132,2	22,5	27,3	128,2
(273)		(6,0)			

C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}
128,0	126,8	124,1	128,9	135,9
		(1,5)		

entre parenthèses : constante JCF EN H_z

Caractérisation du trifluorométhyl-1-chloro-1-tétrahydro-
naphtalène 1,2,3,4 (composé n°2 du tableau 1) de formule I :



S m/e : 234 (M⁺); 199 (M⁺-Cl); 165 (M⁺-CF₃); 159; 130;
128; 127

Spectre de masse à haute résolution :

M⁺234, 0422

calculé pour C₁₁H₁₀ClF₃ 234,0423

RMN ¹H : 2,10 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 2,80 (m, 2H);
7,25 (m, 3H, aromatique); 7,80 (m, 1H,
aromatique)

¹⁹F : -73,0

¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

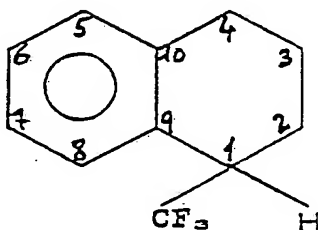
CF ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
125,5	67,4	35,2	18,9	29,1	129,3
(233)	(29)				

FEUILLE DE REMPLACEMENT

C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
130,3	136,1	129,6 (2,5)	131,5	134,9

entre parenthèses : constante JCF EN H_z

Caractérisation du trifluorométhyl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n°9 du tableau 1) de formule I :



MS/me : 200 (M⁺), 131 (M⁺CF₃); 91

calculé pour C₁₁H₁₁F₃: C: 66,05 H: 5,54 F: 28,50

trouvé : C: 66,73 H: 5,43 F: 28,5

RMN ¹H : 2,0 [m, 4, (CH₂)₂]; 2,95 (M, 2, CH₂); 3,6 (M, 1, CH aliphatique); 7,1 (m, H, ArH)

¹⁹F : -67,0 (cl, J=6 H_z)

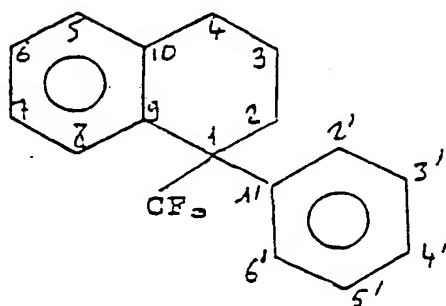
¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

CF ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
127,7	41,9	23,1	19,6	29,1	129,6
(281)	(25,4)	(2,2)			

C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
125,9	127,8	130,3	129,5	138,8
		(2)		

entre parenthèses : constante JCF en Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-phényl-1-tétrahydro-
naphthalène-1,2,3,4 (composé n°1 du tableau 1) de formule I :



FEUILLE DE REMPLACEMENT

36

MS m/e : 276 (M^+); 207 (M^+CF_3); 198; 129; 91calculé pour $C_{17}H_{15}F_3$: C: 73,90 H: 5,47 F: 20,63

trouvé : C: 73,84 H: 5,55 F: 19,57

RMN 1H : 1,80 (m, 2, CH_2); 2,35 (m, 2, CH_2);
2,70 (m, 2, CH_2); 7,30 (s, 9, ArH) ^{19}F : -65,3 ^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
128,5	53,9	33,9	18,1	29,7	129,8
(285)	(23)	(2,4)			

C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}
127,6*	127,1*	130,0	134,0	138,6
		(2,9)		

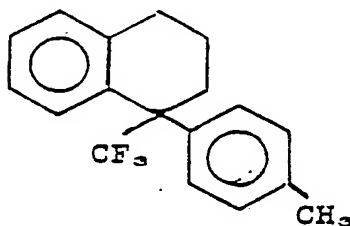
FEUILLE DE REMPLACEMENT

C'1	C'2	C'3	C'4	C'5	C'6
141,9	128,4	128,1	125,9	128,1	128,4
	(2)				(2)

entre parenthèses : constante JCF en Hz

*indique des échanges possibles

Caractérisation du trifluorométhyl-1-paraméthylphényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 13 du tableau 1) de formule I :



RMN ^1H : 1,67 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,30 (m, 2H);
 2,73 (m, 2H); 7,03 (s) et 7,17 (s) (2H, aromatique)

^{19}F : -66,7

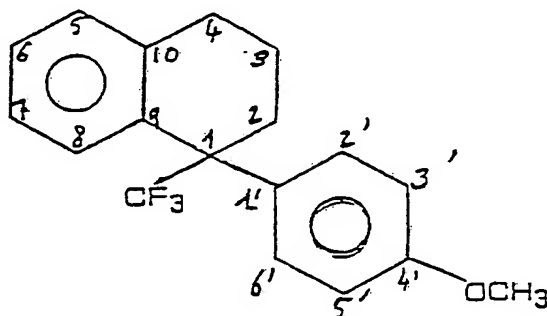
^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

FEUILLE DE REMPLACEMENT

38					
CF ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
129,0	54,4	33,8	18,1	29,7	129,7
(285)	(23)				
C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	CH ₃
127,5	125,9	129,9	134,2	138,6	20,8
		(2,7)			

entre parenthèses : constante JCF en Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-paraméthoxyphényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 6 du tableau 1) de formule I :



RMN ¹H

:1,7;2,3;2,8 (m, 6, 3 x CH₂);3,8 (s, 3, OCH₃);7,0 (m, 4, ArH, H)

FEUILLE DE REMPLACEMENT

^{19}F

:-66,8

 ^{13}C :en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
128,6	53,3	33,6	18,0	29,7	129,8
(285)	(23,5)	(1,6)			

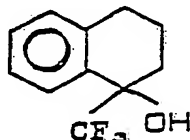
C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}
125,9	127,6	129,8	134,2	138,5
		(-)		

C'_1	C'_2	C'_3	C'_4	C'_5	C'_6	$\text{C}(\text{OCH}_3)$
133,7	129,6	113,4	158,5	113,4	129,6	55,1

FEUILLE DE REMPLACEMENT

entre parenthèses : constante JCF EN Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-hydroxy-1-tétrahydro-
naphtalène-1,2,3,4 (composé n° 11 du tableau 1) de formule I:



MS m/e : 216 (M^+); 198 (M^+H_2O); 147 (M^+CF_3); 129; 91
spectre de masse haute résolution $M^+216,0763$; calculé pour
 $C_{11}H_{11}OF_3$ 216,0762

RMN 1H : 1,93 (m, 4H, 2 x CH_2); 2,70 (m, 2H);
3,30 (bs, 1H, OH); 7,10 - 7,83 (m, 4H,
aromatique)

^{19}F : -78,0

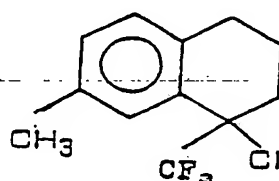
^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
126,3	73,0	32,5	18,6	29,5	129,7
(286)	(28,0)				

C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
129,0	126,5	127,4	133,2	138,8
		(2,8)		

entre parenthèses : constante JCF EN H_z

Caractérisation du trifluorométhyl-1-chloro-1-méthyl-7-té-
trahydronaphtalène (composé n° 14 du tableau 1) de formule I:



spectre de masse haute résolution M⁺248,0579; calculé pour
C₁₂H₁₂ClF₃248,0579

RMN ¹H : 2,0 (m, 2H); 2,4 (5,3H + m, 2H);
2,8 (bt, 2H); 7,0 - 7,6 (M, 3H, aromati-
que)
¹⁹F : -73,3
¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

CH₃ = 21,0

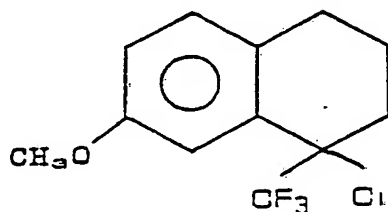
FEUILLE DE REMPLACEMENT

CF ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
125,6	67,4	35,3	19,0	29,7	129,4
(283)	(29)				

C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
129,5	126,7	129,4	131,9	138,1
		(2,5)		

entre parenthèses : constante JCF EN H_z

Caractérisation du trifluorométhyl-1-chloro-méthoxy-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 15 du tableau 1) de formule I:



MS

spectre de masse haute résolution M⁺264,0520; calculé pour

43

 $C_{12}H_{12}ClF_3$ 264,0529

RMN 1H : 2,00 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,73 (m, 2H);
 3,77 (s, 3H); 6,67 - 7,30 (M, 3H, aromatique)
 ^{19}F : -74,1
 ^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
125,5	67,4	35,2	19,1	28,8	130,4
(283)	(29)				

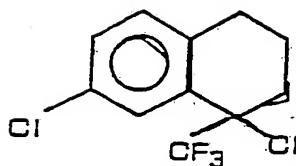
C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}	OCH_3
116,3	158,1	113,9	132,6	130,8	55,2
		(3,0)			

entre parenthèses : constante JCF EN H_z

Caractérisation du trifluorométhyl-1-chloro-1-chloro-7-té-
tranaphtalène-1,2,3,4 (composé n°16 du tableau 1) de formu-

FEUILLE DE REMPLACEMENT

44

le I:

MS

spectre de masse haute résolution $M^+268,0031$; calculé pour
 $\text{CH}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3 268,0033$

RMN ^1H : 2,10 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,83 (m, 2H)
 6,86 - 7,26 (m, 2H, H_a et H_b aromati-
 que)
 7,67 (s, 1H, H_c)

^{19}F : -74,7

^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

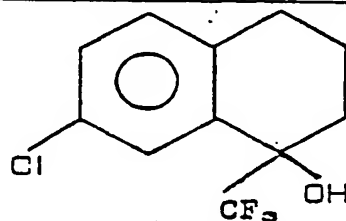
CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
125,2	66,5	34,4	18,7	29,1	130,7
(283)	(29,5)				

C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}
129,7	132,3	129,4	133,5	136,4
		(3,0)		

FEUILLE DE REMPLACEMENT

entre parenthèses : constante JCF EN H_z

Caractérisation du trifluorométhyl-1-hydroxy-1-chloro-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 17 du tableau 1) de formule I :



RMN ¹H : 2,10 et 2,77 (m, x 3CH₂)
 4,5 (bm, 1H, OH); 7,13 (m, 2H, H5 et H6
 aromatique); 7,78 (s, 1H, H₈)

¹⁹F : -78,3

¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

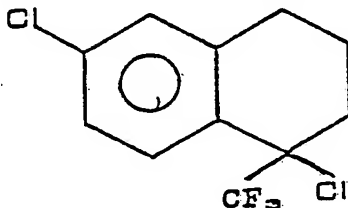
CF ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
126,0	72,8	32,4	18,5	28,9	130,7
(287)					

C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
129,2	138,8	127,7	137,3	141,0
		(2,5)		

FEUILLE DE REMPLACEMENT

entre parenthèses : constante JCF EN Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-chloro-1-chloro-6-té-
trahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 18 du tableau 1) de
formule I:



RMN ^1H : 2,03 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,87 (m, 2H);
 7,13 (m, 1H, H_6); 7,10 et 7,67 (m, sys-
 tème AB, H_7 et H_8)

^{19}F : -74,6

^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

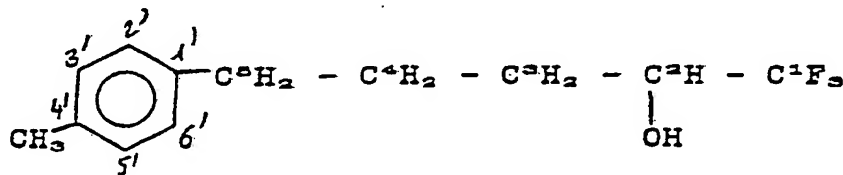
CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
125,4	66,8	35,9	18,7	29,5	129,3
(282,5)	(29,5)				

C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}
135,4	127,1	131,1	130,9	140,1
		(2,8)		

FEUILLE DE REMPLACEMENT

entre parenthèses : constante JCF EN Hz

Caractérisation du paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :



RMN ^1H : 1,5 [m, 4, $(\text{CH}_2)_2$]; 2,1 (s, 3, CH_3);
2,5 (m, 3, $\text{CH}_2 - \text{OH}$); 3,8 (m, 1, CH ali-
phatique); 7,0 (s, 4, ArH)

^{19}F : -80,5 (d, $J = 7\text{Hz}$)

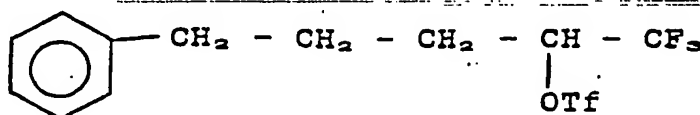
^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

$\text{C}_1(\text{F}_3)$	$\text{C}_2(\text{OH})$	C_3	C_4	C_5
125,5	70,35	29,2	27,0	35,5
(282)	(30,7)			

$\text{C}(\text{CH}_3)$	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6
20,9	138,8	128,5	129,3	135,6	129,3	128,5

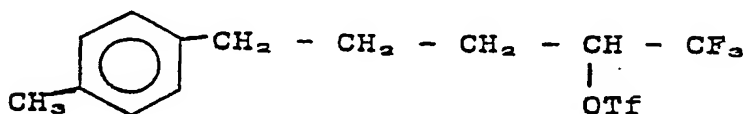
entre parenthèses : constante JCF EN H_z

Caractérisation du phényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2
de formule IV :



IR (film)	:1440 cm ⁻¹ ;1180 cm ⁻¹ ;1140 cm ⁻¹
RMN ¹ H	:1,9 [m, 4, (CH ₂) ₂];2,7 (m, 2, CH ₂); 5,05 (m, 1, CH aliphatique);7,15 (s, 5, ArH)
¹⁹ F	:-74;-77
¹³ C	:26,0;28,5;35,2 (3 x CH ₂); 82,2 (q, J = 34,2 H _z , CH aliphatique); 122,7 (q, J = 280 H _z , CF ₃);126,8;128,7; 129 (ArCH); 140,8 (C aromatique quaternaire)

Caractérisation du paraméthylphényl-5-trifluoro-1,1,1-pentyltriflate-2 de formule IV :

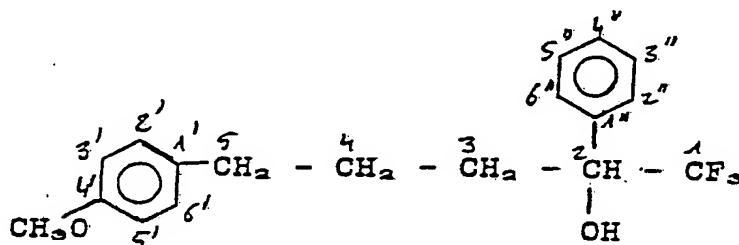


RMN ¹ H	:1,7 [m, 4, (CH ₂) ₂];2,3 (m, 2, CH ₃); 2,5 (m, 2, CH ₂);5,0 (m, 1, CH aliphatique); 7,0 (s, 4 ArH)
¹⁹ F	:-74,0;-76,7
¹³ C	:20,9 (CH ₃);25,8;28,0;34,5 (3 x CH ₂); 81,8 (q, J = 31,5 H _z , C - CF ₃); 122 (q, J = 283 H _z , CF ₃);128,5;129,4 (CH aroma-

FEUILLE DE REMPLACEMENT

tique); 136; 137,3 (C aromatique quaternaire)

Caractérisation du paraméthoxyphényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1-pentane-ol-2 de formule III :



RMN ^1H : 1,9 à 2,7 [bm, 7, $(\text{CH}_2)_3$, OH];
 3,7 (s, 3, OCH_3); 6,9; 7,4 (m, 9, ArH)
 ^{19}F : -81
 ^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

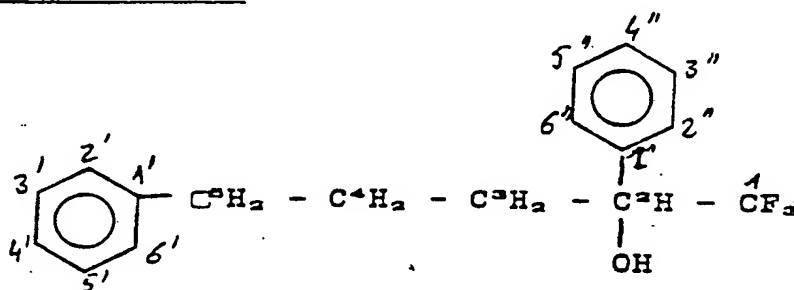
$\text{C}_1(\text{F}_3)$	$\text{C}_2(\text{OH})$	C_3	C_4	C_5
126	77,2	34,9	24,5	35,5
(286)	(28)			

$\text{C}(\text{OCH}_3)$	C_1'	C_2'	C_3'	C_4'	C_5'	C_6'
55,1	134,0	129,5	114,0	158,0	114,0	129,5

C ₁ "	C ₂ "	C ₃ "	C ₄ "	C ₅ "	C ₆ "
-----	-----	-----	-----	-----	-----
137,5	128,3	128,3	126,9	128,3	128,3

entre parenthèses : constante JCF EN HZ

Caractérisation du phényl-5-paraméthoxyphényl-2-trifluoro-1,1-pentane-ol-2 de formule III :



RMN ¹H : 1,6 à 2,5 [bm, 6, (CH₂)₃];
 2,7 (s, 1, OH); 3,7 (s, 3, OCH₃); 6,8; 7,1;
 7,4 (m, 9, ArH)

¹⁹F : -81

¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

C ₁ (F3)	C ₂ (OH)	C ₃	C ₄	C ₅
-----	-----	-----	-----	-----
126	77,2	34,5	24,5	35,7
(286)	(28)			

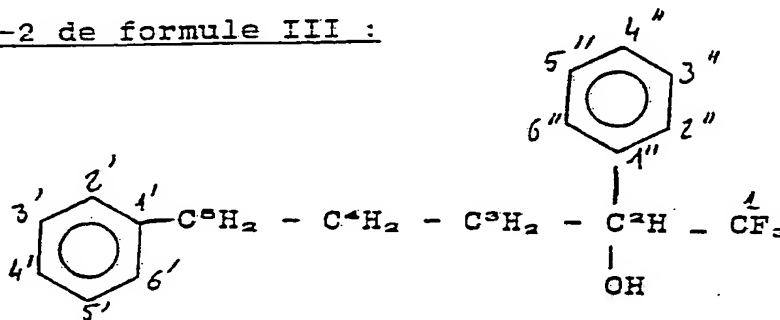
FEUILLE DE REMPLACEMENT

C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '	C ₄ '	C ₅ '	C ₆ '
-----	-----	-----	-----	-----	-----
141	128,5	128,5	126,1	128,5	128,5

C(OCH ₃)	C ₁ "	C ₂ "	C ₃ "	C ₄ "	C ₅ "	C ₆ "
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
55,1	128,7	127,9	113,8	159,5	113,8	127,9

entre parenthèses : constante JCF en HZ

Caractérisation du métachlorophényl-5-phényl-2-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III :



RMN ¹H : 1,7 à 2,5 [bm, 7, (CH₂)₃, OH];

7,1 - 7,4 (m, 9, ArH)

¹⁹F : -81

¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

FEUILLE DE REMPLACEMENT

C ₁ (F ₃)	C ₂ (OH)	C ₃	C ₄	C ₅
126	77,5	34,5	23,7	35,2
(286)	(28)			

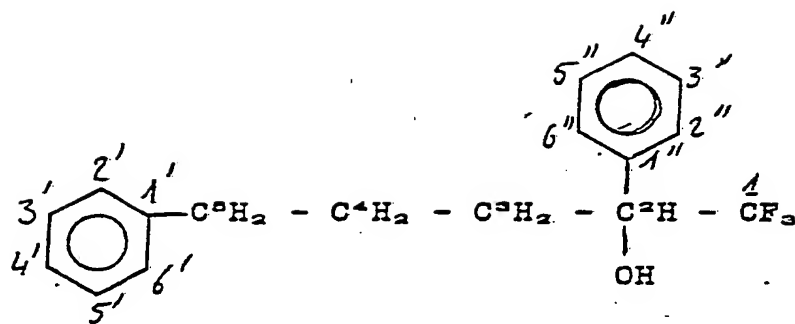
C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '	C ₄ '	C ₅ '	C ₆ '
143,7	126,3	129,7	126,7	134,2	128,5

C ₁ "	C ₂ "	C ₃ "	C ₄ "	C ₅ "	C ₆ "
136,3	128,5	128,5	126,3	128,5	128,5

entre parenthèses : constante JCF en HZ

Caractérisation du phényl-5-métachlorophényl-2-trifluoro-1,1,
1-pentane-ol-2 de formule III :

FEUILLE DE REMPLACEMENT



RMN ^2H : 1,7 à 2,5 [bm, 7, $(\text{CH}_2)_3$, OH]

7,3 (m, 9, ArH)

^{19}F : -81

^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

$\text{C}_1(\text{F}_3)$	$\text{C}_2(\text{OH})$	C_3	C_4	C_5
125,3	76,4	34,2	23,6	35,2
(286)	(28)			

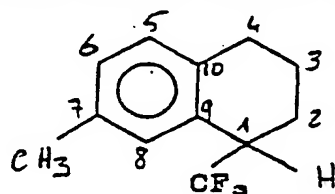
C_1'	C_2'	C_3'	C_4'	C_5'	C_6'
141	128,1	128,2	126,7	128,2	128,1

FEUILLE DE REMPLACEMENT

C ₁ "	C ₂ "	C ₃ "	C ₄ "	C ₅ "	C ₆ "
-----	-----	-----	-----	-----	-----
138,4	128,3	134,3	125,8	129,3	124,3

entre parenthèses : constante JCF en HZ

Caractérisation du trifluorométhyl-1-méthyl-7-tétrahydro-
naphtalène-1,2,3,4 (composé n°10 du tableau 1) de formule I:



RMN ¹H : 2,0 [bm, 4 (CH₂)₂]; 2,3 (s, 3, CH₃);
2,8 (m, 2, CH₂); 3,5 (m, 1, H aliphatique); 7,1 (m, 3, ArH)

¹⁹F : -67,0 (d, J = 6 Hz)

¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

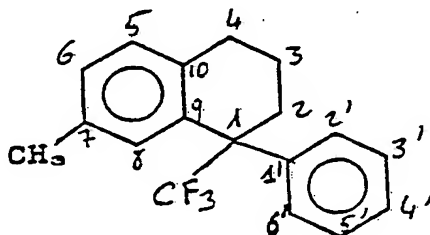
CF ₃	C(CH ₃)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
127,6	21,04	41,7	23,1	19,6	28,6	129,3
(281)		(25,7)	(-)			

FEUILLE DE REMPLACEMENT

C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
128,6	135,6	130,7	-	136,0
		(-)		

entre parenthèses : constante JCF en Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-méthyl-7-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n°2 du tableau 1) de formule I :



RMN ¹H : 1,4 à 2,4 [bm, 4 (CH₂)₂]; 2,1 (s, 3, CH₃);

2,7 (m, 2, CH₂); 7,1 (s, 8, ArH)

¹⁹F : -65,8

¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

CF ₃	C(CH ₃)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
128,4	21,1	54,0	34,0	18,1	29,2	129,5
(284)		(23,3)	(1,3)			

C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
128,0	135,5	130,2	133,7	135,2
		(2,6)		

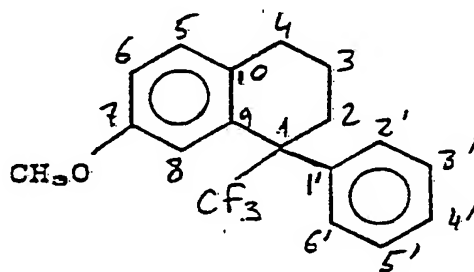
C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '	C ₄ '	C ₅ '	C ₆ '
142,0	128,5	128,0	127,0	128,0	128,5
	(2,2)				(2,2)

entre parenthèses : constante JCF en Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-méthoxy-7-phényl-1-té-

FEUILLE DE REMPLACEMENT

trahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n°3 du tableau 1) de
formule I :



RMN ^1H : 1,7 à 2,7 [m, 6 (CH_2)₃]; 3,65 (s, 3, OCH_3); 6,8 (m, 3, ArH); 7,2' (s, 5, ArH)

^{19}F : -65,0

^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	$\text{C}(\text{OCH}_3)$	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
128,5	55,2	54,2	33,9	18,3	28,9	130,5
(285)		(23,7)	(-)			

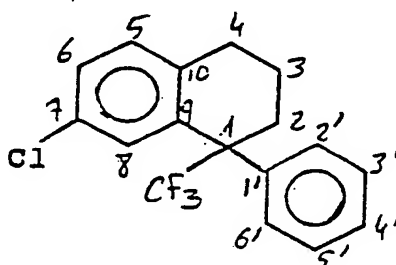
C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}
114,1	157,6	114,8	134,8	130,8
		(3)		

59

C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '	C ₄ '	C ₅ '	C ₆ '
-----	-----	-----	-----	-----	-----
141,8	128,5	128,1	127,2	128,1	128,5
	(1,5)				(1,5)

entre parenthèses : constante JCF en Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-chloro-7-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n° 4 du tableau 1) de formule I :



RMN ¹H : 1,8; 2,3; 2,8 (3 x CH₂); 7,2 (m, 8, ArH)
¹⁹F : -66,7
¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

CF ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
-----	-----	-----	-----	-----	-----
128,1	54,0	33,6	17,9	29,1	131,0
(285)	(23,7)	(1,7)			

FEUILLE DE REMPLACEMENT

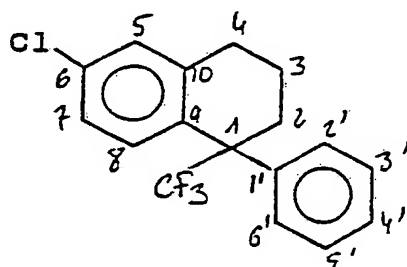
C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
127,9	131,6	129,9	135,8	137,2
		(2,9)		

C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '	C ₄ '	C ₅ '	C ₆ '
141,2	128,3*	127,9*	127,4	127,9	128,3

entre parenthèses : constante JCF en Hz

*indique des échanges possibles

Caractérisation du trifluorométhyl-1-chloro-6-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n°5 du tableau 1) de formule I :



RMN ¹H

: 1,7; 2,3; 2,7 (m, 6, 3 x CH₂);

7,13 (s, 8, ArH)

FEUILLE DE REMPLACEMENT

^{19}F

:-66

 ^{13}C :en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
128,2	53,7	33,8	17,9	29,6	129,5
(285)	(24,2)	(2)			

C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}
133,6	127,4	131,5	132,7	140,8*
		(3)		

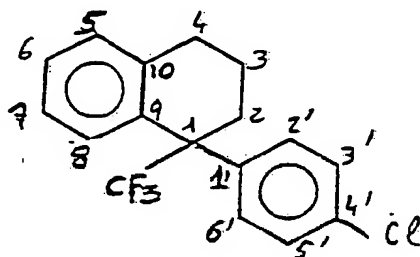
C_1'	C_2'	C_3'	C_4'	C_5'	C_6'
141,5	128,3*	127,4*	126,3	127,4*	128,3*

FEUILLE DE REMPLACEMENT

entre parenthèses : constante JCF en Hz

*indique des échanges possibles

Caractérisation du trifluorométhyl-1-parachlorophényl-1-tétrahydronaphtalène (composé n°7 du tableau 1) de formule I :



RMN ^1H : 1,7; 2,3; 2,8 (m, 6, 3 x CH_2); 7,2 (m, 8, ArH)

^{19}F : -65,3

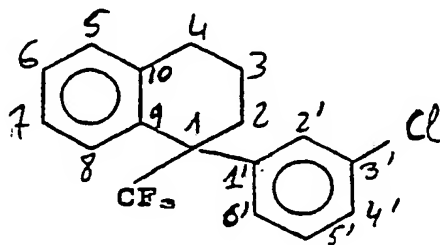
^{13}C : en ppm; par rapport à Me_4Si

CF_3	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5
128,3	53,7	33,9	18,1	29,6	129,9
(285)	(24)	(1,5)			
C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}	
126,2	127,9	133,4	133,5	138,6	
		(3,9)			

C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '	C ₄ '	C ₅ '	C ₆ '
140,5	129,9	128,3	133,3	128,3	129,9

entre parenthèses : constante JCF en Hz

Caractérisation du trifluorométhyl-1-métachlorophényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4 (composé n°8 du tableau 1) de formule I :



RMN ¹H : 1,5; 2,2; 2,8 (m, 6, 3 x CH₂);
 7,2 (m, 8, ArH)
¹⁹F : -66,7
¹³C : en ppm; par rapport à Me₄Si

CF ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
128,2	53,9	33,9	18,1	29,6	129,9
(286)	(24)	(2)			

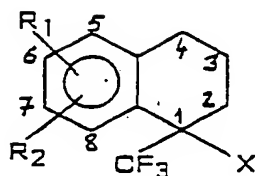
C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
126,2	127,9	129,8	133,2	138,6
		(3)		

C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '	C ₄ '	C ₅ '	C ₆ '
144,1	128,8	134,3	126,2	129,4	126,8

entre parenthèses : constante JCF en H_z

REVENDICATIONS

1) Composés répondant à la formule générale :



I

dans laquelle :

- X représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₆, ou un noyau aromatique éventuellement substitué ;

-R₁ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄ éventuellement halogéné, occupant l'une des positions 5, 6 ou 7, ou encore un groupe méthylène-dioxy occupant les positions 5 et 6 ou 6 et 7, et

-R₂ représente un atome d'hydrogène ou un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C₁ à C₆, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄ éventuellement halogéné, occupant l'une des autres positions 5, 6 ou 7.

2) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que dans la formule I, X représente un noyau aromatique, notamment phényl, naphtyl, ou thienyl, pouvant porter un à deux substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoxy en C₁ à C₄, trifluorométhyl ou alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₄.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

éventuellement halogéné.

- 3) Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que dans la formule I, X représente un noyau phényl pouvant porter un à deux atomes de chlore ou de fluor.
- 4) Le trifluorométhyl-1-phényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 5) Le trifluorométhyl-1-phényl-1-méthyl-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 6) Le trifluorométhyl-1-phényl-1-méthoxy-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 7) Le trifluorométhyl-1-phényl-1-chloro-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 8) Le trifluorométhyl-1-phényl-1-chloro-6-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 9) Le trifluorométhyl-1-orthométhoxyphényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 10) Le trifluorométhyl-1-métaméthoxyphényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 11) Le trifluorométhyl-1-paraméthoxyphényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 12) Le trifluorométhyl-1-parachlorophényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 13) Le trifluorométhyl-1-ortho-chlorophényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 14) Le trifluorométhyl-1-métachlorophényl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.
- 15) Le trifluorométhyl-1-dichlorométaparaphényl-1-tétrahydro-

naphtalène-1,2,3,4.

16) Le trifluorométhyl-1-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.

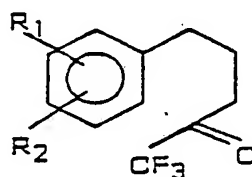
17) Le trifluorométhyl-1-méthyl-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.

18) Le trifluorométhyl-1-chloro-1-méthyl-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.

19) Le trifluorométhyl-1-hydroxy-1-chloro-7-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.

20) Le trifluorométhyl-1-chloro-1-chloro-6-tétrahydronaphtalène-1,2,3,4.

21) Procédé de préparation d'un composé conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'on réalise une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire d'un aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-one-2 de formule II



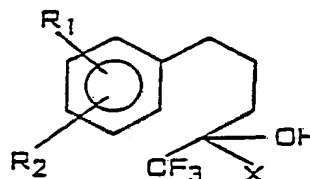
dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule I, dans un solvant et en présence d'un acide de Lewis.

22) Procédé de préparation d'un composé de formule I dans laquelle X représente un noyau aromatique éventuellement substitué selon la revendication 21, caractérisé en ce que l'on utilise comme solvant un hydrocarbure aromatique correspondant au radical X.

23) Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 ou

22, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est un acide de Lewis aluminique ou $TiCl_4$.

24) Procédé de préparation d'un composé conforme à l'une quelconque des revendications 2 à 20, caractérisé en ce que l'on effectue une solvolysé d'un dérivé d'un aryl-5-trifluoro-1,1,1-pentane-ol-2 de formule III



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule I et X représente un noyau aromatique éventuellement substitué, pour donner le composé de formule I correspondant.

25) Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que la solvolysé d'un dérivé de formule III est effectuée avec un acide aromatique tel que l'acide trifluoroacétique.

26) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que la solvolysé d'un dérivé de formule III est effectuée dans un autoclave maintenu à une température comprise entre 120°C et 180°C pendant une durée comprise entre soixante minutes et deux cent quarante minutes.

27) Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que la solvolysé d'un dérivé de formule III est effectuée avec un acide protique, tel que l'acide sulfurique, dans un solvant tel que l'acide trifluoroacétique, le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.

28) Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que la solvolysé d'un dérivé de formule III est effectuée au reflux pendant une durée inférieure à douze heures.

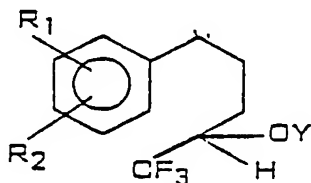
FEUILLE DE REMPLACEMENT

29) Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que la solvolyse d'un dérivé de formule III est effectuée avec un acide de Lewis dans un solvant tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.

5 30) Procédé selon la revendication 29, caractérisé en ce que la solvolyse est effectuée à température ambiante, pendant une durée comprise entre deux heures et cinq heures.

31) Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle X représente un atome d'hydro-
10 gène, caractérisé en ce que l'on effectue une solvolyse d'un dérivé d'un aryl-5-trifluoro-1,1,1 pentane-ol-2 protégé de formule IV

15



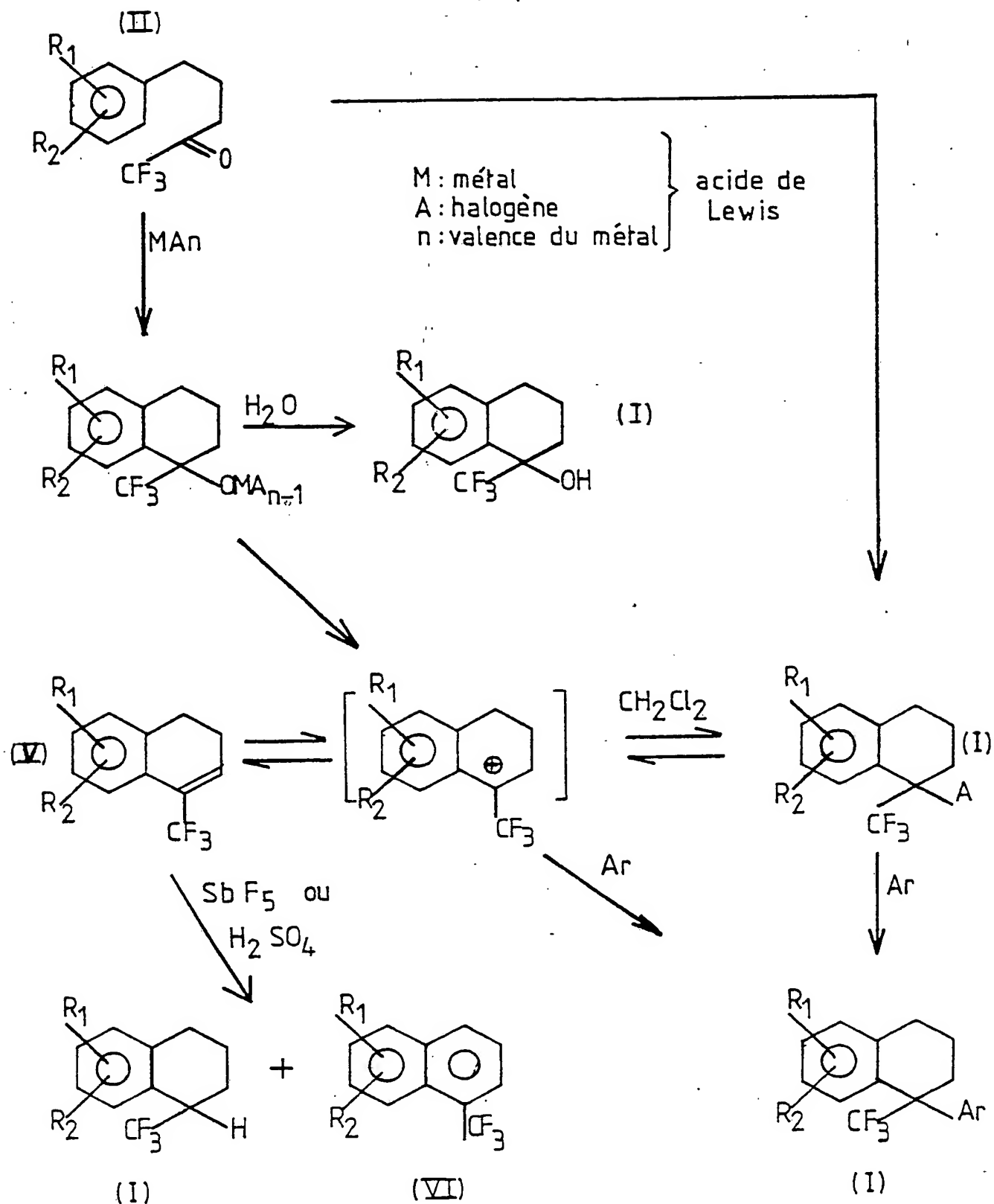
dans laquelle :

R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule I et OY représente un groupe partant, notamment un group tosylo, un
20 groupe triflique, un groupe méthane sulfonique, pour obtenir le composé de formule I correspondant.

32) Procédé selon la formule 31, caractérisé en ce que l'on effectue la solvolyse d'un dérivé de formule IV dans laquelle OY représente un groupe triflique.

25 33) Application d'un composé conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 20, pour la synthèse de l'amino trifluoro-méthyl tétraline correspondante.

1 / 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 88/00576

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC C 07 C 21/24; Int. Cl. ⁴ C 07 C 25/22; C 07 C 35/52; C 07 C 43/225		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴	C 07 C 21/00; C 07 C 25/00; C 07 C 35/00; C 07 C 43/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
P,X	Journal of Organic Chemistry, volume 53, Nr. 4, 19 February 1988, American Chemical Society, (Easton, US), D. Bonnet-Delpon et al.: "C-Trifluoro- methyl-destabilized cations. A route to 1-(trifluoromethyl)tetralins by trifluoroacetylolysis of 5-aryl-1,1,1- trifluoropentan-2-ols and derivatives", pages 754-759 see the whole document	1-32
P,X	Journal of Organic Chemistry, volume 53, Nr. 4, 19 February 1988, American Chemical Society, (Easton, US), D. Bonnet-Delpon et al.: "Intra- molecular Friedel-Crafts alkylation and chloroalkylation of 5-aryl- 1,1,1-trifluoropentan-2-ones. A route to (trifluoromethyl)dihydronaphtha- lenes and (trifluoromethyl)tetra- hydronaphthalenes", pages 759-762 see the whole document	1-32
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
16 February 1989 (16.02.89)	29 March 1989 (29.03.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°

PCT/FR 88/00576

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB⁴: C 07 C 21/24; C 07 C 25/22; C 07 C 35/52; C 07 C 43/225

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée ⁸

Système de classification

Symboles de classification

CIB⁴

C 07 C 21/00; C 07 C 25/00, C 07 C 35/00;
C 07 C 43/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure
où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰

Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
P, X	Journal of Organic Chemistry, volume 53, no. 4, 19 février 1988, American Chemical Society, (Easton, US), D. Bonnet-Delpon et al.: "p-Trifluoro- methyl-destabilized cations. A route to 1-(trifluoromethyl)tetralins by trifluoroacetolysis of 5-aryl-1,1,1- trifluoropentan-2-ols and derivatives", pages 754-759 voir le document en entier	1-32
P, X	Journal of Organic Chemistry, volume 53, no. 4, 19 février 1988, American Chemical Society, (Easton, US), D. Bonnet-Delpon et al.: "Intra- molecular Friedel-Crafts alkylation and chloroalkylation of 5-aryl- 1,1,1-trifluoropentan-2-ones. A route to (trifluoromethyl)dihydronaphtha- lenes and (trifluoromethyl)tetra- hydronaphthalenes", pages 759-762 voir le document en entier	1-32

* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹

« A » document définissant l'état général de la technique, non
considéré comme particulièrement pertinent

« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt interna-
tional ou après cette date

« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de
priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une
autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à
une exposition ou tous autres moyens

« P » document publié avant la date de dépôt international, mais
postérieurement à la date de priorité revendiquée

« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt
international ou à la date de priorité et n'appartenant pas
à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre
le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

« X » document particulièrement pertinent: l'invention reven-
diquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme
impliquant une activité inventive

« Y » document particulièrement pertinent: l'invention reven-
diquée ne peut être considérée comme impliquant une
activité inventive lorsque le document est associé à un ou
plusieurs autres documents de même nature, cette combi-
naison étant évidente pour une personne du métier.

« & » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICAT N

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement
achevée

16 février 1989

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29 MAR 1989

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

P. C. G. VAN DER PUTTEN